

**Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

Direktor: Professor Dr. Thomsen

Adenosintriphosphorsäure, Adenosindiphosphorsäure
und Adenosinmonophosphorsäure im Blut während
normaler und pathologischer Schwangerschaft
sowie unter der Geburt

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Friedmann Weise
aus Dresden

Mainz 1961

**Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

Direktor: Professor Dr. Thomsen

Adenosintriphosphorsäure, Adenosindiphosphorsäure
und Adenosinmonophosphorsäure im Blut während
normaler und pathologischer Schwangerschaft
sowie unter der Geburt

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Friedmann Weise
aus Dresden

Mainz 1961

Dekan: Professor Dr. Dr. Lang

Referent: Privatdozent Dr. Stark

Korreferent: Professor Dr. Thomsen

Mündliche Prüfung: 27. Mai 1963

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet





I n h a l t

	Seite
Einleitung	1
Methodik	
Prinzip	7
Berechnung der Versuchsergebnisse	10
Statistische Berechnungen	12
Untersuchungsmaterial	13
Durchführung der Bestimmungen	14
Ergebnisse	17
Diskussion	
Normalwerte	28
Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett	31
Gestosen	34
Zusammenfassung	35
Literatur	36
Lebenslauf	46

Einleitung

Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte, besonders seit den dreißiger Jahren, hat sich eine große Zahl von Wissenschaftlern mit der Erforschung der Adenosin-Phosphorsäure-Verbindungen, ihrer Bausteine und ihrer Beziehungen zu anderen Stoffen und Stoffgruppen, ihrer Rolle im Organismus, ihrer pharmakologischen Wirksamkeit und deren Ausnutzung für die Therapie beschäftigt.

Die Auswertung der bisherigen Ergebnisse hat bereits erkennen lassen, welche zentrale Bedeutung diesen Verbindungen im Organismus bei der Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen zukommt und daß es vielleicht auch möglich ist, sie für die Behandlung verschiedener Erkrankungen heranzuziehen.

Es gilt aber auch hier, daß sich mit zunehmender Kenntnis einerseits, auf der anderen Seite immer neue Fragestellungen und Möglichkeiten, aber unter Umständen auch Widersprüche ergeben, deren Aufklärung weitere Untersuchungen erfordert.

Aufgabe dieser Arbeit soll es nun sein, zur Beantwortung der Frage beizutragen, ob zwischen Schwangerschaft, Geburtsvorgang und Schwangerschaftstoxikosen einerseits und dem Adenylsäuresystem andererseits Beziehungen bestehen.

Einleitend soll zunächst versucht werden, einen Überblick über die bisherigen Forschungsergebnisse auf den Gebieten der Chemie, Physiologie, Pathologie und Pharmakologie sowie der therapeutischen Verwendbarkeit der Adeninnukleotide zu geben. Es kann und soll sich dabei nicht um eine ausführliche Auseinandersetzung mit der gesamten im wissenschaftlichen Schrifttum zum Thema "Adenosin-Phosphorsäure-Verbindungen" sich findenden Literatur handeln. Bei der Fülle des vorliegenden Materials würde das bei weitem den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Außerdem stehen bereits zusammenfassende Arbeiten über das Adenylsäuresystem zur Verfügung (z.B. 15, 41; 37), denen auch umfassende Literaturverzeichnisse beigegeben sind. Hier soll vielmehr einleitend noch einmal die große Bedeutung dieser Substanzen kurz umrissen werden, ehe zur Beschreibung eigener Versuche und Versuchsergebnisse übergegangen wird.

Bei der Adenosintriphosphorsäure (ATP), der Adenosindiphosphorsäure (ADP) und Adenosinmonophosphorsäure (AMP, auch Muskeladenylsäure, MAP) handelt es sich um Adeninribonukleotide verschiedener Phosphorylierungsstufen.

Das Adenin (6-Aminopurin) ist in Stellung 9 mit Ribose (als D-Ribofuranose) verknüpft, die ihrerseits bei den drei hier interessierenden Substanzen (nicht aber bei der Hefeadenylsäure) an C₅ mit Phosphorsäure verestert ist (50).

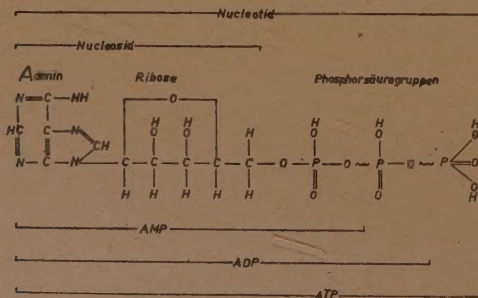


Abbildung 1.

Diese Adenosin-Phosphorsäure-Verbindungen kommen innerhalb der Gewebe im wesentlichen im Zellplasma, im Blut in Erythrozyten (96) und Thrombozyten (17) vor.

Die wohl wichtigste Eigenschaft von ATP und auch ADP ist die leichte Abspaltbarkeit von zwei bzw. von einem Phosphorsäurerest (in Abb.1 mit $\sim$ gekennzeichnet) unter Freisetzung von Energie ("energiereiche Phosphatbindung") (63). Hierauf gründet sich die Bedeutung besonders der ATP, die diese für Phosphorylierungsvorgänge z.B. im Stoffwechsel (55), bei der Resorption von Nahrungsbestandteilen aus dem Darm (16,30,56, 57,73,109,110,111,112,113,114,115) und bei verschiedenen Synthesen (4,5,40,86) besitzt und ihre Rolle als schnell wirk-samer Energiespender für die Muskelkontraktion (24) und andere Energie verbrauchende Prozesse des Organismus, so viel-leicht auch für die Tätigkeit der Nierentubuli (76,89,107).

Darüberhinaus stellt die Adenylsäure einen Baustein anderer wichtiger Substanzen wie Codehydrase I und II, Alloxazin-Adenin-Dinukleotid und Coenzym A dar (10,29,64,68,69,77,79,124, 125) und gewinnt so weitere Bedeutung.

Zahlreiche Arbeiten befassen sich auch mit der Wirkung auf die Nebennierenrinde und berichten von ACTH-ähnlichen Effekten nach Injektion von Adeninnukleotiden (z.B.18,53,54,106, 118,119).

Die Resynthese der abgebauten ATP erfolgt über die Atmungskettenphosphorylierung in den Mitochondrien (9,31,45,51,61, 72,78,104) und durch Substratphosphorylierung (117,128).

Es erscheint heute beinahe selbstverständlich, daß mit zunehmender Kenntnis ihrer Bedeutung für das physiologische Geschehen auch die Frage auftauchte, ob es nicht Krankheitsprozesse gibt, bei denen es im Blut oder in den Geweben zu einer Veränderung des Gehalts an Adeninverbindungen kommt und - wenn solche Zustände gefunden würden - ob sich daraus nicht neue therapeutische oder aber diagnostische Möglichkeiten ergäben.

Neben diesen Überlegungen ließen aber auch pharmakologische Effekte der Adenosin-Phosphorsäure-Verbindungen an ihre Verwendbarkeit für die Behandlung verschiedener Erkrankungen denken.

Ein recht umfangreiches Schrifttum liegt besonders über die

pharmakologische Wirkung der Adeninverbindungen auf Herz und Kreislaufapparat und über gute Erfolge bei der Behandlung coronarer Durchblutungsstörungen vor (12). Von H e r b r a n d und J a e g e r (41) und B o e t t g e, J a e g e r und M i t t e n z w e i (15) wurden solche Arbeiten zusammengestellt und die Ergebnisse eingehend besprochen.

Die Verfasser dieser beiden Arbeiten beschäftigen sich aber auch mit einer großen Zahl von Veröffentlichungen, die über die Verwendbarkeit von Adeninverbindungen bei der Therapie peripherer Durchblutungsstörungen berichten und kommen zu folgendem Schluß: "An Hand der reichen in der Literatur niedergelegten Erfahrungen und zahlreicher guter eigener Erfolge kann die planvolle Verwendung der Adenosinverbindungen bei peripheren Durchblutungsstörungen nur wärmstens empfohlen werden" (41).

Mit diesem Satz sollte nun aber sicher kein Schlußstrich unter die Erforschung dieses Gebietes gezogen werden. Auch hier tauchen neue Fragen auf, etwa nach der erfolgversprechendsten Applikationsart.

H e s s (42, 43) konnte z.B. nur nach intraarterieller Darreichung Besserung erzielen, während von anderer Seite (11, 12, 49, 130) auch über Erfolge bei oraler, rektaler, intramuskulärer oder intravenöser Anwendung berichtet wird.

W a l a a s und W a l a a s (120) fanden eine Erhöhung des ATP-Gehalts in der Uterusmuskulatur der Ratte am Ende der Tragzeit. C r e t i u s (21, 22, 23, 24) konnte in menschlicher Uterusmuskulatur am Ende der Gravidität ebenfalls eine deutliche Erhöhung der Werte für ATP, ADP und AMP finden. In der Menopause war dagegen der Gehalt erniedrigt.

H e r b r a n d und J a e g e r (41) schreiben 1952: "Die primäre Wehenschwäche des Uterus scheint, wie wir in Gemeinschaft mit E l e r t nachweisen konnten, einen mehr oder weniger stark herabgesetzten Adenylsäuregehalt als Ursache zu haben, durch Injektion von Muskeladenylsäure schien sich die Wehentätigkeit deutlich zu bessern."

In der Folgezeit wurde von mehreren Autoren über eine Anregung von Uterus-Kontraktionen im pharmakologischen Versuch nach Verabreichung von Adenylsäure-Präparaten berichtet (32,

36,74,98,99) und eine Intensivierung der Wehentätigkeit beschrieben (82,83,131).

Eine Verminderung des ATP-Gehalts im Muskel wurde bei Muskelatrophien gefunden (25,33,95,128).

Bei der Behandlung der progressiven Muskeldystrophie mit Adenylsäure-Präparaten stehen gewissen Erfolgen (71,85,88) negative Ergebnisse gegenüber (62,100,105,128). Gleiches gilt für die multiple Sklerose (67,103 bzw. 8,88) und für die rheumatische Arthritis (19,39 bzw. 38,87).

Mehrere Autoren berichten von einer Besserung bei Periarthritis humeroscapularis, Bursitis subdeltoidea und Tendovaginitis (12,26,84,91,92).

Verschiedene Arbeiten (20,75,90,101) lassen auch daran denken, daß eventuell durch Verabreichung von ATP die Ossifikation von Bruchkallus beschleunigt werden kann.

Ein ATP-Abfall im Gehirn wurde während des hypoglykämischen Komas beobachtet (44,126).

W o l f f und d e L a v e r g n e (129) stellten eine Erhöhung des ATP-Gehalts im Blut bei perniziöser und bei Blutungsanämie fest.

Bei Lebereirrhose ist nach L ö v g r e n der ATP-Spiegel des Blutes (66) und des Lebergewebes (65) erniedrigt. Dagegen findet L a u d a h n (58,60) die Werte im Blut eher leicht erhöht.

Während L ö v g r e n (65) bei Fettleber im Lebergewebe normale ATP-Werte ermittelt, ist nach D i a n z i n i (27) der Gehalt vermindert.

Eine deutliche Zunahme zeigen die ATP-Werte des Blutes nach L a u d a h n (58,60) bei akuter Hepatitis. Die Ergebnisse von W e r n e r (128) bestätigen dies allerdings nicht.

Bei Säuglings-Toxikosen und -Atrophien ist nach B o d a (13,14) der ATP-Gehalt der Erythrozyten eindeutig erniedrigt.

Zusammenfassend kann also wohl gesagt werden, daß sich die Forschungsergebnisse teilweise zwar widersprechen und in diesen Fällen natürlich heute noch kein abschließendes Urteil über die Verwendbarkeit von Adenylsäure-Präparaten für die Therapie dieser oder jener Erkrankung zulassen, daß aber

weitere Untersuchungen sicher auch hier zur Klärung beitragen und vielleicht noch therapeutische Möglichkeiten eröffnen werden.

M e t h o d i k

Prinzip

Zur qualitativen und quantitativen Ermittlung von AMP, ADP und ATP wurden im Verlauf der Jahre eine große Zahl von Methoden angegeben. Chemische Verfahren, Papierchromatographie und Ionenaustauscher-Chromatographie sind einige der großen Gruppen, die in sich wiederum vielfach modifiziert wurden, um den jeweiligen Fragestellungen zu genügen oder um auf Grund neuer Erkenntnisse oder technischer Möglichkeiten die Genauigkeit der Ergebnisse zu verbessern und die Durchführung der Bestimmungen zu vereinfachen.

Die hier später zu beschreibenden Versuchsergebnisse wurden nach dem Prinzip der optisch-enzymatischen Tests gewonnen, die auf Grund der Spezifität fermentativ gesteuerter Umsetzungen hervorragend für die Bestimmung von Substraten in Substratgemischen geeignet sind. "In einem noch so komplizierten Gemisch von Substanzen und prosthetischen Gruppen wird jede Fermentreaktion so ablaufen, als ob alle an ihr nicht teilnehmenden Stoffe nicht vorhanden wären" (122).

W a r b u r g und C h r i s t i a m (123) veröffentlichten 1936 die Ergebnisse von Versuchen mit dem "Gärungs-Co-Ferment". Sie fanden, daß die hydrierte Form des Pyridin-nukleotids im Gegensatz zur nicht hydrierten im Lichte der Quecksilberlinie 360m μ weiß fluoresziert und sich somit Hydrierung bzw. Dehydrierung am Auftreten bzw. Verschwinden der Fluoreszenz verfolgen lassen. Sie erkannten aber auch, daß die dabei stattfindenden Umsetzungen nur in Gegenwart spezifischer Wirkstoffe stattfinden, die sie zunächst allgemein als Gärungs-Zwischenfermente bezeichneten. Als Wasserstoff-Akzeptoren gaben sie Acetaldehyd oder Brenztraubensäure an, die zu Äthylalkohol bzw. Milchsäure reduziert werden.

In der Folge bauten W a r b u r g und seine Mitarbeiter dieses Prinzip weiter aus (121) und benutzten es zur Aktivitätsbestimmung von ihnen dargestellter "Gärungs-Zwischenfermente" (122). Sie ermittelten z.B. die Wirksamkeit des die Phosphobrenztraubensäure dephosphorylierenden Ferments im

Ultraviolett bei $340m\mu$ auf folgende Weise: Im Testansatz befinden sich Phosphobrenztraubensäure, Magnesiumsulfat, ADP, Dihydropyridinnukleotid und Protein des Brenztraubensäure zu Milchsäure reduzierenden Ferments. Durch Zugabe des zu bestimmenden dephosphorylierenden Ferments wird eine Art Kettenreaktion ausgelöst: Phosphobrenztraubensäure wird zu Brenztraubensäure dephosphoryliert, wobei die ADP den Phosphor aufnimmt und zu ATP wird. Die entstehende Brenztraubensäure unterliegt sofort der Reduktion zu Milchsäure, wobei das hydrierte Pyridinnukleotid als Wasserstoff-Donator fungiert und dementsprechend selbst oxydiert wird. Aus der Geschwindigkeit, mit der diese nun optisch zu verfolgende Umsetzung abläuft, berechneten sie die relative Wirksamkeit des dephosphorylierenden Ferments.

Während bei der Bestimmung von Fermentaktivitäten mit einem Überschuß an Substrat und Coenzym gearbeitet wird und die Bestimmung aus dem Ablauf der Extinktionsänderung erfolgt, mußte es umgekehrt möglich sein, bei Fermentüberschuß im Testansatz aus der Extinktionsdifferenz, die ein Maß für die umgesetzte Menge der optisch wirksamen Substanz ist, eine Substratkonzentration zu ermitteln.

B ü c h e r und P f l e i d e r e r (17a) entwickelten nach diesem Prinzip eine Methode zur Bestimmung von ADP (108), mit der A d a m (1) nach einem Vorschlag von H o l z e r ein AMP-Bestimmungsverfahren verband.

ADP und Phosphoenolbrenztraubensäure (PEP) werden in einer von Pyruvatkinase (PK) katalysierten Reaktion zu ATP und Brenztraubensäure (BTS) umgesetzt



In Gegenwart von Milchsäuredehydrogenase (MDH) oxydiert Brenztraubensäure Dihydrodiphosphopyridinnukleotid (DPNH) zu Diphosphopyridinnukleotid (DPN), was optisch an der Extinktionsänderung zu verfolgen ist ("Indikatorreaktion"), die Brenztraubensäure selbst wird zu Milchsäure (MS) reduziert



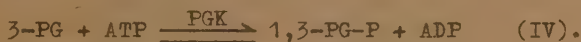
Die Abnahme der DPNH-Konzentration im Testansatz ist der zum Test eingesetzten ADP-Menge äquivalent.

In einer durch Myokinase (MK) gesteuerten Umsetzung reagiert AMP mit der nach Gleichung (I) entstandenen ATP unter Bildung von ADP

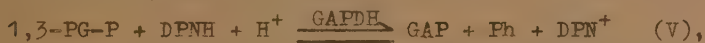


Die Bestimmung der AMP erfolgt dann aus der Umsetzung der entstandenen ADP gemäß Gleichung (I) und (II), wenn PEP, DPNH, PK und MDH dem ADP-Test in genügender Menge zugesetzt wurden. Bei der Berechnung muß dann nur berücksichtigt werden, daß entsprechend Gleichung (III) der DPNH-Verbrauch dem doppelten Äquivalent der AMP-Konzentration entspricht.

Ebenfalls auf die optischen Tests von Warburg gründet sich ein von Bücher und Schuart (17b) angegebenes Verfahren zur Bestimmung von ATP (108). Danach wird in einer von Phosphoglyceratkinase (PGK) katalysierten Umsetzung 3-Phosphoglycerat (3-PG) durch ATP zu 1,3-Diphosphoglycerat (1,3-PG-P) phosphoryliert



In der "Indikatorreaktion" erfolgt dann wiederum die Oxydation der DPNH nach der Gleichung



in der GAPDH Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase, GAP D(+)-Glycerinaldehyd-3-phosphat und Ph anorganisches Phosphat ist. Die Abnahme der DPNH-Konzentration ist der umgesetzten ATP-Menge äquivalent.

Nach den vorstehend beschriebenen Methoden erfolgte die Durchführung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuche.

Es wurden die von der Firma C.F.Boehringer&Soehne GmbH., Mannheim, zusammengestellten "Testkombinationen" verwendet, die alle benötigten Substanzen fertig eingewogen enthalten. Die Lösung der Reagenzien erfolgte entsprechend der beige-fügten Vorschrift.

Um einen Abfall der Substrat-(bes. ATP-)Werte zu verhindern, wie er durch im Blut enthaltene Fermente sehr schnell bewirkt wird (1), wurden die Blutproben sofort nach der Entnahme mittels ca. 6%iger Perchlorsäure enteiweißt. Verwendet wurde Perchlorsäure p.a., 70%, der Firma Merck, Darmstadt, in ent-

sprechender Verdünnung.

Die gute Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen mittels anderer Verfahren gewonnenen wurde mehrfach betont (1,58,59, 60,128).

Berechnung der Versuchsergebnisse

Es wurde bereits erwähnt, daß die Berechnung der Substratkonzentrationen über die Lichtabsorption des reduzierten Diphosphopyridinnukleotids erfolgt. Der Absorptionskoeffizient für DPNH beträgt bei 340 m μ $6,22 \cdot 10^6$ cm²/Mol. Er wird in die Gleichung (122)

$$c = \frac{1}{\beta \cdot d} \cdot \log \frac{i_0}{i}$$

eingesetzt, in der c die Konzentration von DPNH in μ Mol/ml, β der Absorptionskoeffizient, d die Schichtdicke der untersuchten Lösung in cm und $\log \frac{i_0}{i}$ die Extinktionsdifferenz ist. Bei Verwendung von 10-mm-Küvetten und bei einer Extinktionsdifferenz von 0,100 lautet die Gleichung

$$c = \frac{1}{6,22 \cdot 10^6 \cdot 1} \cdot 0,100 = 0,0161.$$

Einer Extinktionsdifferenz von 0,100 entsprechen also 0,0161 μ Mol/ml DPNH. Da die Test-Reaktionen gemäß den Gleichungen (I) - (V) (S.8/9) stöchiometrisch verlaufen, entsprechen 0,0161 μ Mol/ml DPNH

0,0161 μ Mol/ml ATP,

0,0161 μ Mol/ml ADP,

0,00805 μ Mol/ml AMP.

Das sind bei einem Küvetteninhalt

von 2,68 ml für den ATP-Test: 0,0431 μ Mol oder 21,86 μ ATP,
von 2,29 ml für den ADP-Test: 0,0369 μ Mol oder 15,9 μ ADP,
von 2,31 ml für den AMP-Test: 0,0186 μ Mol oder 6,45 μ AMP.

Zur Berechnung des Gehalts im untersuchten Blut müssen nun noch die bei der Enteiweißung und (ADP-/AMP-Test) Pufferung und Perchloratfällung erfolgten Verdünnungen berücksichtigt werden.

Wenn der Flüssigkeitsgehalt des Blutes ca. 80 Gewichts% beträgt und 1 ml Blut 1,06 g wiegt, dann folgt:

1) ATP-Test: 1 ml Blut im Verhältnis 1:1 mit Perchlorsäure versetzt ergibt

$$\frac{1,06 \cdot 1 \cdot 80}{100} + 1 = 1,85 \text{ ml Extrakt.}$$

Zum Versuch werden 0,2 ml Extrakt eingesetzt, so daß folgende Verdünnung entsteht:

$$\frac{1,85}{1} \cdot \frac{1}{0,2} = 9,25:1.$$

Der Faktor x, mit dem die Extinktionsdifferenz ΔE multipliziert werden muß, um den ATP-Gehalt im Blut in mg% zu erhalten, ergibt sich dann aus der Gleichung

$$x = \frac{9,25 \cdot 21,86 \cdot 10 \cdot 100}{1000} = 202,2$$

$$\Delta E_{\text{ATP}} \cdot 202,2 = \text{mg\% ATP im Blut}$$

2) ADP-/AMP-Test: 6 ml Blut im Verhältnis 1:1 mit Perchlorsäure versetzt ergeben

$$\frac{1,06 \cdot 6 \cdot 80}{100} + 6 = 11,09 \text{ ml Extrakt,}$$

davon werden 4 ml mit 1 ml Triäthanolamin-hydrochlorid/ K_2CO_3 zur Pufferung und Perchloratfällung versetzt, von diesem Gemisch 2 ml zum Test eingesetzt. Es ergibt sich also eine Gesamtverdünnung von:

$$\frac{11,09}{6} \cdot \frac{5}{4} \cdot \frac{1}{2} = 1,155:1.$$

$$x_{\text{ADP}} = \frac{1,155 \cdot 15,9 \cdot 10 \cdot 100}{1000} = 18,36$$

$$\Delta E_{\text{ADP}} \cdot 18,36 = \text{mg\% ADP im Blut}$$

$$x_{\text{AMP}} = \frac{1,155 \cdot 6,45 \cdot 10 \cdot 100}{1000} = 7,45$$

$$\Delta E_{\text{AMP}} \cdot 7,45 = \text{mg\% AMP im Blut}$$

Statistische Berechnungen

Im Folgenden werden die zur statistischen Auswertung (46,52) der Versuchsergebnisse herangezogenen Formeln wiedergegeben.

Es sollten die Mittelwerte der verschiedenen Untersuchungsreihen und ihre mittleren Fehler bestimmt werden. Ferner interessierte die Frage, ob es sich bei der gefundenen Differenz zweier Mittelwerte um statistisch signifikante und nicht um zufällige Befunde handele.

Die Mittelwerte ($\bar{x}$) stellen das arithmetische Mittel aller Einzelwerte einer Untersuchungsreihe dar

$$\bar{x} = \frac{1}{N} S_{(x)}$$

($S_{(x)}$ sei die Summe aller Einzelwerte, N die Fallzahl einer Untersuchungsgruppe).

Der mittlere Fehler des Mittelwerts ($s_{(\bar{x})}$) errechnet sich nach der Gleichung

$$s_{(\bar{x})} = \frac{1}{\sqrt{N}} s,$$

in der s die mittlere Abweichung (Standardabweichung) der Einzelwerte vom Mittelwert ist

$$s = \sqrt{\frac{S_{(x^2)} - \bar{x} S_{(x)}}{N - 1}}$$

($S_{(x^2)}$ ist die Summe der Einzelwertquadrate einer Gruppe).

Für die Annahme einer Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte wurde gefordert, daß die Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$ ist.

Zunächst wurde der mittlere Fehler der Mittelwertdifferenz (s_D) berechnet

$$s_D = \sqrt{\frac{s_{x,x'}^2}{N} + \frac{s_{x',x'}^2}{N'}}$$

$$s_{x,x'}^2 = \frac{S_{(x^2)} - \bar{x} S_{(x)} + S_{(x'^2)} - \bar{x}' S_{(x')}}{N + N' - 2}$$

($x', N', \bar{x}'$ kennzeichnen die Werte der Vergleichsgruppe).

Um unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Freiheitsgrades $N + N' - 2$ aus der t-Verteilungs-Tabelle (z.B. bei 28) die Werte für p

ablesen zu können, mußte nur noch t ermittelt werden

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D} .$$

Untersuchungsmaterial

Auf den Gehalt an ATP, ADP und AMP wurden insgesamt 127 nicht hämolysierte Blutproben untersucht. Sie verteilen sich folgendermaßen auf 8 Gruppen:

- Gruppe 1. Normalwerte: 20 Fälle. Es handelte sich um gesunde Frauen, ausnahmslos in gebärfähigem Alter, die die poliklinische Sprechstunde wegen Ausbleibens der erwarteten Menstruation aufsuchten, bei denen aber eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden konnte (Krötentest).
- Gruppe 2. 1. Hälfte der Gravidität: 18 Fälle. Es handelte sich um Frauen in den ersten fünf Monaten einer, u.U. durch Krötentest gesicherten, Gravidität.
- Gruppe 3. 2. Hälfte der Gravidität: 22 Fälle. Die Frauen befanden sich im 6. - 10. Monat der Schwangerschaft.
- Gruppe 4. Sub partu: 14 Fälle. Die Blutentnahme erfolgte bei einem 2 - 4 cm weit eröffneten Muttermund.
- Gruppe 5. Partus: 14 Fälle. Es handelte sich um die Gebärenden der Gruppe 4, bei denen unmittelbar nach Geburt des Kindes, bei aber noch nicht geborener Plazenta, eine zweite Probe entnommen wurde.
- Gruppe 6. Post partum: 14 Fälle. Am dritten Tag des Wochenbetts erfolgte bei den Patientinnen der Gruppen 4 und 5 eine erneute Blutentnahme.
- Gruppe 7. Gestosen: 14 Fälle. Die Patientinnen befanden sich durchweg in der 2. Hälfte und zwar überwiegend am Ende der Gravidität. Die klinischen Befunde zeigt Tabelle 1, die zugehörigen Einzelwerte finden sich in gleicher Reihenfolge in den Tabellen 2 - 4.
- Gruppe 8. Neugeborene: 11 Fälle. Die Blutproben von acht weiblichen und drei männlichen Neugeborenen wurden unmittelbar nach dem Abnabeln aus dem plazentaren Teil der Nabelschnur gewonnen.

Nr.	Name, Alter	Para	Oedeme	Eiweiß(Urin)	RR	Anfälle
1	G.Sch., 18 J.	I.	+++	Ø	140/90	0
2	H.M., 30 J.	I.	+	Ø	160/110	0
3	K.B., 38 J.	IV.	+	Ø	165/115	0
4	C.W., 25 J.	I.	++	Trübung	130/90	0
5	M.W., 41 J.	III.	++	Ø	160/110	0
6	E.K., 21 J.	I.	++++	Ø	170/70	0
7	J.St., 24 J.	II.	+++	Trübung	140/90	0
8	P.S., 25 J.	I.	(+)	Trübung	200/140	0
9	H.A., 26 J.	I.	+++	+	180/110	0
10	G.T., 23 J.	I.	+++	+++	120/90	0
11	H.L., 43 J.	IV.	+++	+	210/130	0
12	A.Sp., 18 J.	I.	++++	Trübung	170/110	0
13	E.H., 23 J.	I.	+++	Esbach 16%	180/100	0
14	K.N., 24 J.	I.		Esbach 20%	170/120	8

Tabelle 1. Klinische Daten der untersuchten Gestosen. Die zugehörigen Werte für ATP, ADP und AMP sind in gleicher Reihenfolge in den Tabellen 2-4 aufgeführt.

Durchführung der Bestimmungen

Zur Enteiweißung der Blutproben wurden in einem mit Eisstücken gekühlten Gestell zwei Zentrifugengläser mit je 1 ml (ATP-Bestimmung) und zwei mit je 6 ml (ADP-/AMP-Bestimmung) eisgekühlter ca. 6%iger Perchlorsäure vorbereitet. Die Blutentnahme erfolgte mit innenpolierten Flügelkanülen aus der Vena cubitalis. Ihr Kaliber wurde so gewählt, daß auch nach Lösung der Stauung ein rascher Blutfluß gewährleistet blieb. Das zunächst abfließende Blut wurde für die jeweils anhängigen klinischen Untersuchungen eingesetzt oder verworfen, dann wurden ca. 15 ml für den Test abgenommen und sofort im Verhältnis 1:1 in die Perchlorsäure enthaltenden Gläser pipettiert. Für die Bestimmungen im Blut der Neugeborenen wurde unmittelbar nach dem Abnabeln aus dem plazentaren Teil der Nabelschnur ab-

fließendes Blut verwendet.

Nach sehr gründlichem Durchmischen mit unten abgeplattetem Glasstab und 12minütigem Zentrifugieren bei ca. 2800 U/min. wurden je 4 ml des für die ADP-/AMP-Bestimmung vorgesehenen Überstandes mit 1 ml Triäthanolaminhydrochlorid/ K_2CO_3 zur Pufferung und Perchloratfällung versetzt und für etwa 1/2 Stunde in den Kühlschrank gebracht. Dann erfolgte zunächst die ATP-Bestimmung.

Für die photometrischen Arbeiten fand ein Spektralphotometer der Firma Zeiss (PMQII) Verwendung.

Nach Temperieren des für die ATP-Bestimmung vorgesehenen einteiweißten Überstandes auf ca. 25°C im Wasserbad mit einem Thermostaten ("Thermomix" der Firma Braun, Melsungen) wurden in eine 10mm-Küvette

2,40 ml Triäthanolaminhydrochlorid/ $MgSO_4$ /
D(-)-3-Phosphoglycerat
0,04 ml DPNH
0,20 ml der Probe

pipettiert und nach vorsichtigem Durchmischen und Einstellen der Extinktionsskala auf 0,180 der Test mit

0,04 ml Glycerinaldehydphosphatdehydro-
genase/Phosphoglyceratkinase

gestartet. Die Extinktionsänderung wurde in 1-Minuten-Abständen abgelesen. Nach 3 - 4 (- 6) Minuten kam die Reaktion zum Stillstand (Abb. 2), und die Extinktionsdifferenz ΔE zum eingestellten Ausgangswert konnte errechnet werden.

Anschließend erfolgte die ADP-/AMP-Bestimmung. Nach Dekantieren vom Perchloratniederschlag und Temperieren in der angegebenen Weise wurden

2,00 ml der Probe
0,15 ml Phospho-enol-Pyruvat/ $KCl/MgSO_4$
0,10 ml DPNH
0,02 ml Lactatdehydrogenase

in die 10mm-Küvette pipettiert, gemischt und - nachdem die Reaktion mit der in der Probe enthaltenen Brenztraubensäure des Blutes gemäß Gleichung (II) (S. 8) beendet war, kenntlich am Stillstand der Skala - die Extinktionsskala auf 0,250, bei den Bestimmungen im Nabelschnurblut auf 0,300 eingestellt. Dann

wurde die Reaktion durch Einmischen von

0,02 ml Pyruvatkinase

gestartet und die Extinktionsänderung wiederum in 1-Minuten-
Abständen abgelesen. Nachdem nach 4 - 6 (- 8) Minuten (Abb.2)
die Reaktion "stand", wurde zur AMP-Bestimmung durch Zugabe von

0,02 ml Myokinase

erneut gestartet. Diese Umsetzung war nach etwa 5 - 8 (- 10)
Minuten beendet (Abb.). Die Werte für ΔE_{ADP} bzw. ΔE_{AMP} er-
gaben sich aus der Differenz zwischen eingestelltem Ausgangs-
wert und Endwert des ADP-Tests bzw. Endwert der ADP- und AMP-
Bestimmung.

Die Einzelergebnisse wurden auf Grund der beiden völlig
voneinander getrennten Ansätze durch Doppel- oder Vierfachbe-
stimmungen gesichert.

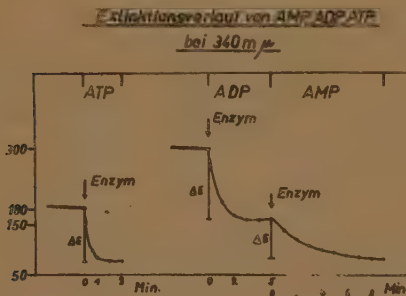


Abbildung 2.

E r g e b n i s s e =====

Die Einzelwerte der Bestimmungen und die sich daraus für die verschiedenen Gruppen ergebenden Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren mittleren Fehlern ($s(\bar{x})$) sind in den Tabellen 2 - 4 aufgeführt. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu erzielen, sind sie, beginnend mit den niedrigsten Werten, der Größe nach geordnet. Eine Ausnahme hiervon bildet lediglich die Gruppe "Gestosen", bei der die Reihenfolge der in Tabelle 1 entspricht. Dadurch wird es möglich, die dort angegebenen klinischen Daten den jeweiligen Meßergebnissen gegenüberzustellen.

In den Tabellen 2 - 4 und den Abbildungen 3 - 5 ist deutlich zu erkennen, daß zwischen verschiedenen Gruppen Unterschiede in der ATP-, ADP- oder AMP-Konzentration bestehen. Diese sollen in der Folge ausführlicher besprochen und auf ihre Signifikanz untersucht werden.

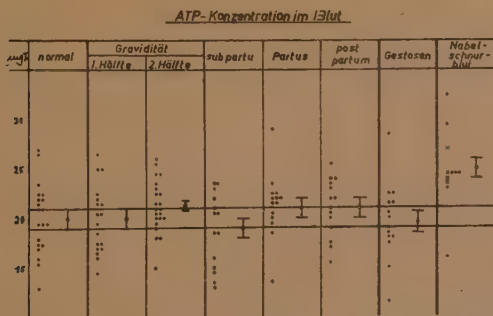


Abbildung 3. Die waagrecht durchführenden Linien in den Abb. 3 - 5 grenzen den mittleren Fehler des Mittelwerts der Normalwerte ab.

	Normal	1. Hälfte der Gra- vidität	2. Hälfte der Gra- vidität	Sub partu	Partus	Post partum	Gesto- sen	Nabel schnur- blut
1	13,2	14,5	15,1	12,9	13,4	15,5	22,7	15,9
2	15,6	15,8	17,8	13,6	18,6	17,1	18,5	22,9
3	16,1	16,3	18,1	14,7	19,3	17,6	11,3	23,5
4	17,0	17,2	19,1	15,2	19,8	19,0	21,4	23,9
5	17,3	17,2	19,4	16,2	20,6	20,1	20,3	24,4
6	17,4	17,6	19,8	18,4	21,4	20,7	19,1	24,5
7	18,0	17,7	20,0	18,5	21,4	21,0	17,7	24,7
8	19,3	18,7	20,2	20,3	21,8	22,0	28,7	24,6
9	19,4	19,6	20,3	20,5	21,9	22,2	19,9	27,1
10	19,4	20,4	20,3	21,0	22,0	22,8	21,4	29,3
11	21,1	20,4	20,9	22,1	22,3	23,3	18,0	32,6
12	21,1	21,5	21,2	23,1	22,5	23,8	22,4	
13	21,5	21,7	21,5	23,3	23,4	24,1	15,1	
14	22,2	21,8	21,6	23,5	28,9	25,6	18,0	
15	22,2	22,7	22,6					
16	22,3	25,1	22,7					
17	22,4	25,2	22,9					
18	23,7	26,7	23,5					
19	26,7		24,7					
20	26,8		24,7					
21			25,6					
22			25,8					
$\bar{X}$	20,1	20,0	21,3	18,8	21,2	21,1	19,6	24,8
$S(\bar{x})$	$\pm 0,82$	$\pm 0,82$	$\pm 0,54$	$\pm 1,00$	$\pm 0,92$	$\pm 0,74$	$\pm 1,07$	$\pm 1,29$

Tabelle 2. Einzel- und Mittelwerte in mg% sowie mittlerer Fehler der Mittelwerte zu den ATP-Bestimmungen.

	Normal	1. Hälfte der Gra- vidität	2. Hälfte der Gra- vidität	Sub partu	Partus	Post partum	Gesto- sen	Nabel- schnur- blut
1	1,96	1,92	1,84	2,09	2,08	2,17	2,63	2,71
2	1,96	2,06	2,04	2,33	2,41	2,24	2,29	2,93
3	2,04	2,08	2,15	2,48	2,44	2,25	2,55	2,97
4	2,11	2,09	2,17	2,58	2,53	2,29	2,24	3,03
5	2,16	2,17	2,18	2,61	2,77	2,30	2,35	3,05
6	2,24	2,30	2,20	2,64	2,82	2,34	2,15	3,41
7	2,26	2,30	2,25	2,74	2,88	2,43	2,13	3,47
8	2,27	2,31	2,31	2,85	2,97	2,50	4,91	3,60
9	2,28	2,34	2,34	3,03	3,04	2,53	2,90	3,79
10	2,29	2,36	2,41	3,04	3,10	2,79	2,45	4,09
11	2,36	2,37	2,47	3,04	3,18	2,87	2,18	4,47
12	2,41	2,40	2,48	3,07	3,32	2,88	2,79	
13	2,47	2,40	2,48	3,08	3,42	3,07	1,91	
14	2,54	2,63	2,52	3,16	3,57	3,19	1,77	
15	2,63	2,64	2,52					
16	2,64	2,79	2,58					
17	2,68	2,81	2,74					
18	2,69	3,82	2,77					
19	2,86		2,84					
20	3,03		2,90					
21			2,99					
22			3,13					
$\bar{x}$	2,39	2,43	2,47	2,77	2,90	2,56	2,52	3,41
$s(\bar{x})$	$\pm 0,07$	$\pm 0,10$	$\pm 0,07$	$\pm 0,08$	$\pm 0,11$	$\pm 0,09$	$\pm 0,20$	$\pm 0,17$

Tabelle 3. Einzel- und Mittelwerte in mg% sowie mittlerer Fehler der Mittelwerte zu den ADP-Bestimmungen.

	Normal	1. Hälfte der Gra- vidität	2. Hälfte der Gra- vidität	Sub partu	Partus	Post partum	Gesto- sen	Nabel- Schnur- blut
1	0,40	0,37	0,37	0,37	0,36	0,34	0,60	0,42
2	0,40	0,39	0,40	0,38	0,41	0,38	0,73	0,58
3	0,41	0,41	0,40	0,41	0,41	0,39	0,41	0,63
4	0,42	0,42	0,41	0,41	0,41	0,39	0,60	0,63
5	0,42	0,42	0,41	0,42	0,42	0,40	0,59	0,65
6	0,43	0,43	0,42	0,45	0,43	0,42	0,68	0,65
7	0,43	0,45	0,42	0,46	0,44	0,43	0,50	0,70
8	0,44	0,45	0,42	0,48	0,48	0,44	0,56	0,73
9	0,44	0,46	0,42	0,52	0,49	0,47	0,42	0,78
10	0,45	0,47	0,42	0,55	0,53	0,51	0,73	0,83
11	0,47	0,47	0,43	0,56	0,54	0,58	0,63	0,87
12	0,47	0,53	0,45	0,59	0,54	0,61	0,54	
13	0,47	0,64	0,45	0,64	0,58	0,68	0,52	
14	0,48	0,69	0,46	0,77	0,89	0,70	0,38	
15	0,49	0,71	0,46					
16	0,50	0,77	0,47					
17	0,52	0,78	0,47					
18	0,55	0,92	0,47					
19	0,64		0,50					
20	0,72		0,52					

$\bar{x}$	0,48	0,54	0,44	0,50	0,50	0,48	0,56	0,68
$s(\bar{x})$	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$

Tabelle 4. Einzel- und Mittelwerte in mg% sowie mittlerer Fehler der Mittelwerte zu den AMP-Bestimmungen.

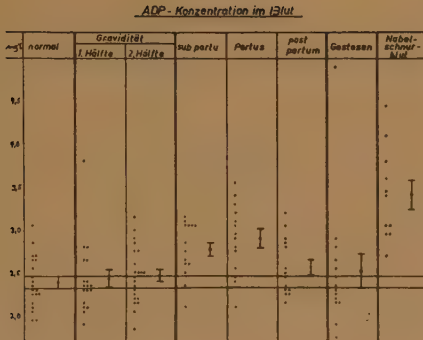


Abbildung 4.

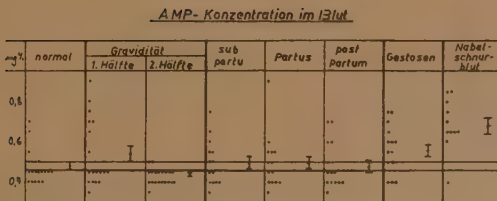


Abbildung 5.

Normalwerte.

Für ATP wird in 20 Untersuchungen bei einer Streuung von 13,2 bis 26,8 mg% der Mittelwert zu 20,1 mg% gefunden, für ADP (1,96 bis 3,03) und für AMP (0,40 bis 0,72) beträgt er 2,39 bzw. 0,48 mg% (Abb.6). AMP, ADP und ATP stehen also zueinander etwa im Verhältnis 1 : 5 : 42.

1. Hälfte der Gravidität (Mens I - V).

Gegenüber den Normalwerten bestehen keine wesentlichen

Mittelwerte von AMP, ADP
und ATP bei Nichtschwangeren
im Blut.

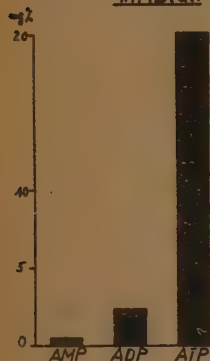


Abbildung 6.

ATP-Konzentration im Blut bei
Frauen mit und ohne Wehen.

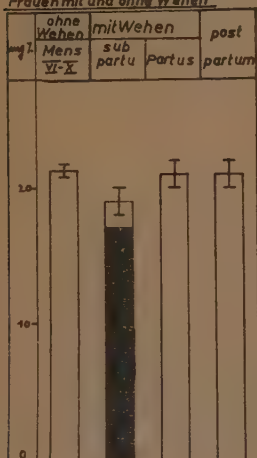


Abbildung 7.

Unterschiede. Die geringfügigen Differenzen sind statistisch nicht zu sichern.

Im einzelnen ergeben sich:

ATP: (14,5 - 26,7) 20,0 mg%

ADP: (1,92 - 3,82) 2,43 mg%

AMP: (0,37 - 0,92) 0,54 mg%.

2. Hälfte der Gravidität

(Mens VI - X).

In dieser Periode findet sich für ATP und ADP ein leichter Anstieg und für AMP ein Abfall gegenüber den Werten der ersten beiden Gruppen. Diese Konzentrationsabnahme der AMP ist im Gegensatz zu der Zunahme der ATP- und ADP-Konzentration signifikant. Die Werte für die Wahrscheinlichkeit p sind der Tabelle 5 zu entnehmen ($p < 0,05$ = Signifikanz).

ATP: (15,1 - 25,8) 21,3 mg%

ADP: (1,84 - 3,13) 2,47 mg%

AMP: (0,37 - 0,52) 0,44 mg%.

Sub partu.

Die Konzentration der ATP nimmt gegenüber dem für die 2. Hälfte der Gravidität ermittelten Wert ab, die der ADP und AMP zu. Diese Veränderungen sind statistisch signifikant (Tab. 5, Abb. 7 - 9).

ATP: (12,9 - 23,5) 18,8 mg%

ADP: (2,09 - 3,16) 2,77 mg%

AMP: (0,37 - 0,77) 0,50 mg%.

A T P

	1.Hälfte der Gra- vidität	2.Hälfte der Gra- vidität	Sub partu	Partus	Post partum	Gesto- sen	Nabel- schnur- blut
--	---------------------------------	---------------------------------	--------------	--------	----------------	---------------	---------------------------

Normal							0,01
1.Hälfte der Gravidität							0,01
2.Hälfte der Gravidität			0,05				0,001
Sub partu							0,01
Partus							0,05
Post partum							0,02
Gestosen							0,01

A D P

	1.Hälfte der Gra- vidität	2. Hälfte der Gra- vidität	Sub partu	Partus	Post partum	Gesto- sen	Nabel- schnur- blut
--	---------------------------------	----------------------------------	--------------	--------	----------------	---------------	---------------------------

Normal			0,01	0,001			0,001
1.Hälfte der Gravidität			0,02	0,01			0,001
2.Hälfte der Gravidität			0,02	0,01			0,001
Sub partu							0,01
Partus					0,05		0,02
Post partum							0,001
Gestosen							0,01

A M P

	1.Hälfte der Gra- vidität	2.Hälfte der Gra- vidität	Sub partu	Partus	Post partum	Gesto- sen	Nabel- schnur- blut
--	---------------------------------	---------------------------------	--------------	--------	----------------	---------------	---------------------------

Normal		0,05				0,05	0,001
1.Hälfte der Gravidität		0,02					0,05
2.Hälfte der Gravidität			0,05	0,05		0,001	0,001
Sub partu							0,001
Partus							0,01
Post partum							0,001
Gestosen							0,05

Tabelle 5. Werte für die Wahrscheinlichkeit p. Nur die Werte für $p < 0,05$ sind aufgeführt.

ADP-Konzentration im Blut
bei Frauen mit und ohne
Wehen

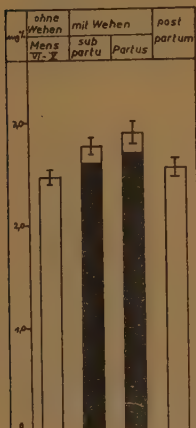


Abbildung 8. In den Abb. 7 - 15 bedeuten schwarze Säulen eine signifikante Differenz zur jeweils ersten Säule einer Abb.

Partus.

Während in dieser Periode die ATP-Konzentration erneut und die der ADP weiterhin ansteigen, hält sich der AMP-Gehalt auf gleicher Höhe. Gegenüber der vorhergehenden Gruppe liegen die Konzentrationszunahmen von ATP und ADP jedoch innerhalb der Fehlerbreite, gegenüber den für die 2. Hälfte der Gravidität ermittelten Werten bleibt die Signifikanz der Differenz bei ADP und AMP jedoch bestehen (Abb. 8 und 9).

ATP: (13,4 - 28,9) 21,2 mg%

ADP: (2,08 - 3,57) 2,90 mg%

AMP: (0,36 - 0,89) 0,50 mg%.

Post partum.

ATP und AMP zeigen etwa die gleichen Werte wie in der vorhergehenden Gruppe, während die ADP-Konzentration gegen-

über dieser signifikant abnimmt. Eine Signifikanz der Differenzen von ADP und AMP gegenüber der 2. Schwangerschaftshälfte besteht nicht mehr (Abb. 8 und 9).

ATP: (15,5 - 25,6) 21,1 mg%

ADP: (2,17 - 3,19) 2,56 mg%

AMP: (0,34 - 0,70) 0,48 mg%.

Bei kritischer Würdigung der Ergebnisse kann also zusammenfassend gesagt werden:

Der ATP-Spiegel hält sich während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett mit Ausnahme eines bereits in der Austreibungsperiode nicht mehr nachweisbaren Abfalls in der Eröffnungsphase etwa auf gleicher Höhe.

Die ADP-Konzentration zeigt gegenüber dem Normalbereich einen Anstieg, der besonders von der 2. Hälfte der Gravidität zur Er-

öffnungsperiode deutlich wird, was eine Erklärung in dem zur gleichen Zeit beobachteten ATP-Abfall finden dürfte. Während der Weiteranstieg von der Eröffnungs- zur Austreibungsperiode, wie er sich aus den Mittelwerten (2,77 und 2,90 mg%) ergibt, im Einzelfall nicht regelmäßig zu beobachten ist, findet sich die Senkung der ADP-Konzentration im Wochenbett mit Ausnahme von 2 Fällen, bei denen der 3 Tage post partum gefundene Wert gegenüber dem während der Geburtsphasen ermittelten Gehalt unverändert oder leicht erhöht ist. Die AMP-Konzentration zeigt während der verschiedenen Phasen, abgesehen von einer statistisch gesicherten Abnahme in der 2. Hälfte der Schwangerschaft und einer Zunahme während der Eröffnungsperiode, keine wesentlichen Veränderungen. Für den Anstieg in der ersten Geburtsphase könnte u.U. ebenfalls die zur gleichen Zeit beobachtete ATP-Abnahme verantwortlich sein.

Gestosen.

Bei der Definition der einzelnen Gruppen wurde bereits gesagt, daß es sich bei den untersuchten Fällen aus-

AMP-Konzentration im Blut
bei Frauen mit und ohne
Wehen.

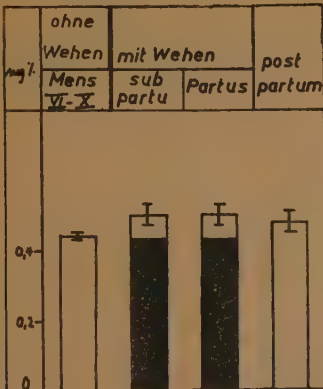


Abbildung 9.

ATP-Konzentration im
Blut bei Gestosen und nor-
maler Gravidität Mens VI-X

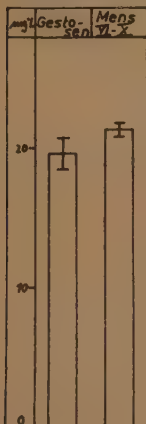


Abbildung 10.

ADP-Konzentration im Blut
bei Gestosen und normaler
Gravidität Mens VI-X



Abbildung 11.

AMP-Konzentration im
Blut bei Gestosen und
normaler Gravidität
Mens VI-X



Abbildung 12.

schließlich um Störungen in der 2.Hälfte der Schwangerschaft und vorwiegend an deren Ende handelt. Die gefundenen Werte müssen also zu den für die 2.Hälfte der Gravidität ermittelten in Beziehung gesetzt werden. Es zeigt sich dabei, daß die ATP- und die ADP-Konzentration nur unwesentlich unter oder über diesen liegt (Abb. 10 und 11). Für AMP wurde eine statistisch signifikante Zunahme gefunden (Abb. 12).

ATP: (11,3 - 28,7) 19,6 mg%

ADP: (1,77 - 4,91) 2,52 mg%

AMP: (0,38 - 0,73) 0,56 mg%.

Nabelschnurblut.

Die für die drei Substanzen gefundenen Mittelwerte liegen statistisch signifikant über denen aller anderen Gruppen (Abb. 13 - 15, Tab. 5).

ATP: (15,9 - 32,6) 24,8 mg%

ADP: (2,71 - 4,47) 3,41 mg%

AMP: (0,42 - 0,87) 0,68 mg%.

ATP-Konzentration im Blut
beim Fetus und der Mutter

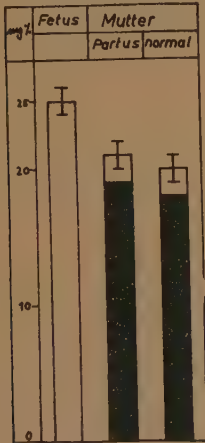


Abbildung 13.

ADP-Konzentration im
Blut beim Fetus und
der Mutter

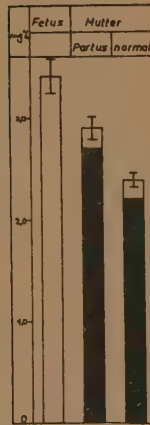


Abbildung 14.

AMP-Konzentration im
Blut beim Fetus und
der Mutter

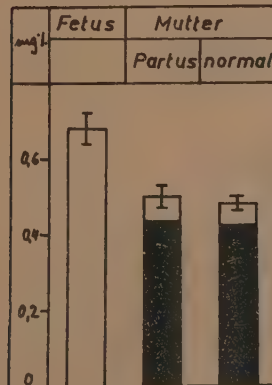


Abbildung 15.

D i s k u s s i o n

Normalwerte

Die Tabelle 6 bringt eine Zusammenstellung von Mittel- bzw. Extremwerten, wie sie von verschiedenen Autoren veröffentlicht wurden. Um einen Vergleich zu ermöglichen, mußten einzelne in anderen Bezugssystemen gemachte Angaben in mg% ATP bzw. ADP oder AMP umgerechnet werden. Betrafen Untersuchungen nur Personen eines Geschlechts oder handelte es sich um Neugeborene, so wurde dies vermerkt. Bei der Wiedergabe der von R o t t i - n o und Mitarb. (97) veröffentlichten Ergebnisse stellen die Werte in der oberen Reihe die Ergebnisse von 14 an nur zwei Versuchspersonen zu verschiedener Zeit vorgenommener Untersuchungen dar, während in der unteren Reihe Extrem- und Mittelwerte für ATP das Resultat aus 70 Bestimmungen sind. ADP und AMP wurden dabei nur in einzelnen Fällen gefunden und deshalb gemeinsam veröffentlicht. Aus diesem Grund wurde auf ihre Wiedergabe hier verzichtet, wie überhaupt in der Tabelle frühere Untersuchungsergebnisse, bei denen auf Grund der verwendeten Methoden eine Trennung der drei Substanzen nicht möglich war, nicht aufgeführt sind. Sie finden sich aber bei J ø r g e n s e n (48) und O v e r g a a r d - H a n s e n und J ø r g e n s e n (80).

Wie aus Tabelle 6 zu ersehen ist, unterscheiden sich die Angaben zum Teil beträchtlich. Nicht nur zwischen den Ergebnissen verschiedener Autoren wird dies deutlich, auch innerhalb einer Untersuchungsgruppe liegen die Extreme teilweise weit auseinander.

Sucht man nach Erklärungen, so wird man vielleicht zuerst den Methoden die Schuld geben. Es sei nur erwähnt, daß durch eine Methode mit ungenügender Spezifität andere Substanzen miterfaßt werden und dann erhöhte Werte resultieren müssen. Auch muß an den raschen Abbau der ATP zu ADP oder AMP gedacht werden, wodurch dann erniedrigten ATP- erhöhte ADP- oder AMP-Werte gegenüberstehen. Weiter ist an die Möglichkeit zu denken, daß zur Bestimmung verwendete und selbst dargestellte Enzyme nicht immer von gleicher Wirksamkeit waren, was sich dann vielleicht in einer großen Streuung der Einzelwerte

A M P

A D P

A T P

A u t o r e n

Mittel- Extremwerte Mittel- Extremwerte Mittel- Extremwerte
wert wert wert

0-1,80	0-20,54	3,76-33,84	A l b a u m et al. (2)
0-2,83	0-8,85	8,27-35,72	
		2,63-36,47	R o t t i n o et al. (97)
		20,45-29,45	
		33,95 bzw. 35,58 N	R e h e l l et al. (94)
0,38	4,96	22,56	B a r t l e t t et al. (7)
		22,9	A l b a u m et al. (3)
		15,0-22,9	L ö v g r e n (65,66)
		25,5	M a c k l e r et al. (70)
		21,51	B o d a (13)
		48,75	N
		19,06	♀
		13,33-30,68	P y d z i k et al. (93)
3,4	15,5	48,8	V o g e l (117)
		18,32	H ö t z l (47)
0,84	3,44	17,92	L a u d a h n (58,60)
		2,1-4,8	
		29,64	♀
		39,31	N
		35,41-43,72	W e r n e r (128)
		25,9	♀
		28,9	♂
		20,1	♀
0,48	0,40-0,72	13,2-26,8	O v e r g a a r d - H a n s e n,
0,68	0,42-0,87	15,9-32,6	J ø r g e n s e n (80)
		24,8	♀
			N
			Eigene Ergebnisse

Tabelle 6. Normalwerte für ATP, ADP und AMP in mg%. ♂ = nur Männer, ♀ = nur Frauen, N = Neugeborene.

widerspiegelt.

Das wären Beispiele für methodische Unzulänglichkeiten. Darüberhinaus wird man aber auch daran denken, daß es bei biologischem Material immer einen gewissen Bereich gibt, innerhalb dessen sich die Werte bewegen, ohne deshalb sofort als auffällig oder gar pathologisch zu gelten. Ein mittlerer Normalwert hat also nicht viel mehr als statistische Bedeutung, und es wird immer das Bestreben sein, die Grenzen eines Normalbereiches zu ermitteln, die ja dadurch gezogen werden, daß scheinbar hohe oder niedrige Werte mit anderen Befunden zusammentreffen, die ebenfalls einen ihnen zugehörigen Normbereich verlassen.

Selbstverständlich müssen von dieser "biologischen Schwankungsbreite" jene Werte streng unterschieden werden, die auf methodischen Mängeln beruhen, von denen bereits gesprochen wurde.

Je kleiner die Differenz der Extreme und je deutlicher die Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Methoden ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß die gefundenen Werte der Wirklichkeit entsprechen.

R o t t i n o (97) gibt größere Schwankungen des Spiegels im Verlauf der Zeit bei der gleichen Person an, was W e r n e r (128) allerdings nicht bestätigen kann.

In dem Bestreben, die nun aber tatsächlich von Mensch zu Mensch vorkommende Schwankungsbreite möglichst einzuengen, mußte auch daran gedacht werden, daß eventuell zwischen den Geschlechtern diesbezügliche Unterschiede bestehen.

V o g e l (116,117) und O v e r g a a r d - H a n s e n und J ø r g e n s e n (80) konnten nachweisen, daß die Werte bei der Frau statistisch gesichert niedriger liegen als beim Mann. Ein Grund dafür ist sicher darin zu suchen, daß die Zahl der die Adeninnukleotide des Blutes vorwiegend enthaltenden Erythrozyten im ml beim Manne größer ist als bei der Frau (34,96,116,117). Der Gehalt pro Erythrozyt weist nach V o g e l (116,117) keine Unterschiede auf.

Die hohen Werte für den Gehalt an Adeninnukleotiden im Blut des Neugeborenen dürften wahrscheinlich ebenfalls zum Teil auf die während der Fetalzeit und in den ersten Lebenstagen

noch größere Zahl der Erythrozyten und deren größeres Volumen zurückzuführen sein (6,128).

Der Normbereich für ATP müßte nach den eigenen Untersuchungsergebnissen mit 13 - 27 mg% angegeben werden, womit eine weitgehende Übereinstimmung z.B. mit den von L a u d a h n (58, 60) und H ö t z l (47) angegebenen Werten bestünde.

Es muß allerdings bedacht werden, daß die Untersuchungsgruppen von L a u d a h n und H ö t z l wohl Männer u n d Frauen umfassen, während die eigenen Untersuchungen n u r an Frauen ausgeführt wurden. Wenn Männer aber etwas höhere Werte als Frauen aufweisen sollen, dann erhebt sich die Frage, ob die obere Grenze des Normbereichs nicht doch etwas höher als bei 26 oder 27 mg% liegt, was dann vielleicht eine Annäherung an die von O v e r g a a r d - H a n s e n und J ø r g e n s e n angegebenen Mittelwerte brächte, ohne diese unbedingt erreichen zu müssen.

Der hohe Mittelwert von 3,59 mg%, den O v e r g a a r d - H a n s e n und J ø r g e n s e n für ADP bei Frauen ermittelten, kann nicht bestätigt werden. L a u d a h n (58) gibt die Normbereiche für ADP mit 2,1 - 4,8 mg% und für AMP mit 0,5 - 1,2 mg% an. Wiederum in der Annahme, daß sie an einer Gruppe von Männern u n d Frauen ermittelt wurden, fügen sich die eigenen Ergebnisse gut ein, wenn auch die unteren Grenzen für reine Frauengruppen vielleicht etwas niedriger anzusetzen sind.

Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett

O v e r g a a r d - H a n s e n und S c h m i d t (81) bestimmten den ATP- und ADP-Gehalt (AMP wurde nicht in meßbaren Mengen gefunden) ebenfalls während der Eröffnungs- (Muttermund 2 - 3 cm) und Austreibungsperiode. Ihre post partum-Werte stammen vom 2. Tage nach erfolgter Geburt, die eigenen Werte wurden erst am 3. Tag ermittelt. Den Gehalt während der Gravidität bestimmten sie leider nicht, so daß hier nur ATP-Werte von P y d z i k und W e n c l e w s k i (93) zum Vergleich zur Verfügung stehen.

O v e r g a a r d - H a n s e n und S c h m i d t drückten ihre Ergebnisse in $\mu\text{Mol/l}$ Erythrozyten aus. Durch die

Pydzlik, Wenc- Overgaard-Hann-
lewski (93) sen, Schmidt (81) Eigene Ergebnisse

17,59 (10,55-24,38)	mg% ATP			0,54 { 0,37-0,92 } 2,43 { 1,92-3,82 } 20,0 { 14,5-26,7 }	mg% AMP mg% ADP mg% ATP	1. Hälfte der Gravidität
15,79 (3,11-28,79)	mg% ATP	3,31 mg% ADP 24,1 mg% ATP		0,44 { 0,37-0,52 } 2,47 { 1,84-3,13 } 21,3 { 15,1-25,8 }	mg% AMP mg% ADP mg% ATP	2. Hälfte der Gravidität
8,18 (1,64-21,68)	mg% ATP	3,60 mg% ADP 25,2 mg% ATP	0,50 { 0,36-0,89 } 2,90 { 2,08-3,57 } 21,2 { 13,4-28,9 }	mg% AMP mg% ADP mg% ATP		Partus
		2,86 mg% ADP 24,5 mg% ATP	0,48 { 0,34-0,70 } 2,56 { 2,17-3,19 } 21,1 { 15,5-25,6 }	mg% AMP mg% ADP mg% ATP		Post partum

Tabelle 7.

Wahl dieses Bezugssystems wollten sie vermeiden, daß durch eine eventuelle Eindickung des Blutes oder aber auch durch eine Hydrämie eine Erhöhung bzw. Erniedrigung des Adenin-nukleotid-Gehalts vorgetäuscht wird. Statistisch signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen konnten sie nicht finden.

Die eigenen Ergebnisse werden in mg/100 ml Vollblut ausgedrückt. Auf diese Weise ist es nun allerdings nicht möglich, einen Einfluß obengenannter Veränderungen direkt zu erfassen. Es ist aber zu bedenken, daß z.B. eine durch Hydrämie bedingte Erniedrigung des Gehalts im Vollblut sich immer gleichsinnig auf alle drei Substanzen auswirken wird, nicht aber so, daß etwa der Vermehrung der einen eine Verminderung der anderen Substanz gegenübersteht. Eine Notwendigkeit, das von O v e r g a a r d - H a n s e n und S c h m i d t gewählte Bezugssystem zu benutzen, besteht wohl erst dann, wenn es gilt, gleichsinnige Veränderungen im Gehalt aller drei Substanzen zu überprüfen. Wie aus Tabelle 7 zu ersehen ist, erbrachten aber auch die eigenen Bestimmungen derartige Veränderungen nicht.

Die während der Schwangerschaft gefundenen Werte zeigen praktisch keine Änderungen gegenüber den Normalwerten, abgesehen vielleicht von dem statistisch zu sichernden AMP-Abfall in der 2. Hälfte der Gravidität. Bei Berücksichtigung der während der Schwangerschaft auftretenden Hydrämie (35,102) wäre aber gerade hier mit einem Abfall zu rechnen gewesen. Es erhebt sich also die Frage, ob in diesem Falle mit dem Verfahren von O v e r g a a r d - H a n s e n und S c h m i d t eine Erhöhung des Gehalts in den Erythrozyten gefunden werden könnte. Das wäre dann vielleicht als Reaktion des Organismus auf die durch die Hydrämie drohende relative Senkung des Adennukleotid-Gehalts im Vollblut anzusehen. In der Uterusmuskulatur fand C r e t i u s (21,22,23,24) jedenfalls am Ende der Gravidität gegenüber der Norm deutlich erhöhte Werte für ATP, ADP und AMP. Allerdings läßt sich aus diesem Befund allein wohl nicht die Forderung nach einer Erhöhung auch in den Erythrozyten ableiten.

Nach Umrechnung der Werte von O v e r g a a r d - H a n s e n und S c h m i d t in mg% zeigen diese, obwohl allgemein etwas höher liegend, die gleiche Tendenz wie die eigenen

Ergebnisse (Tab.7), was besonders bei ADP im Anstieg von Eröffnungs- zu Austreibungsperiode und im Abfall während des Wochenbetts zum Ausdruck kommt. Aber auch bei ihnen findet sich kein Abfall der ATP-Konzentration, wie ihn P y d z i k und W e n c l e w s k i beobachteten. Während auch bei den eigenen Versuchen der ADP-Anstieg von Eröffnungs- zu Austreibungsperiode statistisch nicht zu sichern ist, ist der Abfall Austreibungsperiode - Wochenbett signifikant. Dem entspricht in der mg%-Umrechnung bei O v e r g a a r d - H a n s e n und S c h m i d t ebenfalls eine deutliche Senkung des ADP-Spiegels (3,60 mg% - 2,86 mg%).

Ein signifikanter Anstieg von ADP und AMP und ein Abfall von ATP wurden jedoch von der 2. Hälfte der Gravidität zur Eröffnungsperiode gefunden. Leider fehlen hierzu Vergleichswerte. Abschließendes läßt sich also noch nicht sagen. Jedenfalls liegt es aber im Bereich der Möglichkeit, daß von O v e r g a a r d - H a n s e n und S c h m i d t während der Geburt gesuchte (und nicht gefundene) Veränderungen nur zu Beginn der Geburt auftreten und nur durch Vergleich der während der letzten Schwangerschaftsmonate gefundenen mit den zu Geburtsbeginn ermittelten Werten zu erfassen sind.

Bei der zentralen Stellung der ATP im Energiehaushalt des Organismus einerseits und dem doch plötzlichen Beginn der Geburt mit Einsetzen der Wehentätigkeit andererseits wäre es immerhin denkbar, daß eine vorübergehende Senkung des ATP-Spiegels als Ausdruck eines plötzlich erhöhten Verschleißes zu beobachten ist. Für eine solche Annahme spräche auch der zur gleichen Zeit beobachtete ADP- und AMP-Anstieg.

Gestosen

Bei den untersuchten Fällen konnte nur eine statistisch zu sichernde Zunahme des AMP-Gehalts gegenüber dem bei normaler Gravidität gefundenen Wert ermittelt werden.

Es ist vorläufig nicht möglich, eine Deutung dieses Befundes zu geben. Vergleichswerte liegen nicht vor.

Zusammenfassung

=====

Einleitend wird ein kurzer Überblick über Chemie und über physiologische und -pharmakologische Bedeutung von Adenosintri-, Adenosindi- und Adenosinmonophosphat gegeben.

Nach Darstellung des Prinzips 1) der verwendeten Bestimmungsmethode (optisch-enzymatischer Test nach Warburg), 2) der Berechnung der Ergebnisse und 3) deren statistischer Auswertung und nach Definition der Untersuchungsgruppen wird die Durchführung der Bestimmungen geschildert.

Bei 20 gesunden weiblichen Vergleichspersonen werden folgende Extrem- (und Mittel-)werte gefunden:

ATP: 13,2 - 26,8 (20,1) mg%

ADP: 1,96 - 3,03 (2,39) mg%

AMP: 0,40 - 0,72 (0,48) mg%.

Bei 11 Neugeborenen fanden sich im Nabelschnurblut signifikant höhere Werte:

ATP: 15,9 - 32,6 (24,8) mg%

ADP: 2,71 - 4,47 (3,41) mg%

AMP: 0,42 - 0,87 (0,68) mg%.

An statistisch gesicherten Veränderungen während Gravidität, Geburt und Wochenbett und bei Gestosen wurden ermittelt:

AMP-Abnahme während der 2.Hälfte der Gravidität

ATP-Abnahme während der Eröffnungsperiode

ADP-Zunahme während der Eröffnungsperiode

AMP-Zunahme während der Eröffnungsperiode

ADP-Abnahme während des Wochenbetts

AMP-Zunahme bei Gestosen.

Die Ergebnisse werden diskutiert.

L i t e r a t u r

=====

- (1) A d a m , H., Eine enzymatisch-optische Bestimmungsmethode für Adenosin-5'-Monophosphat und ihre erste Anwendung bei der Untersuchung des Adenylsäuresystems in Rattenleber bei Hunger und Diabetes. Diss. Marburg (1955).
- (2) A l b a u m , H.G., T. C a y l e , A. S h a p i r o , Blood levels of adenine nucleotides. J.Clin.Invest., 30 (1951) 525 - 530.
- (3) A l b a u m , H., A. R o t t i n o , G.T. H o f f m a n n , Effect of adenylates on the level of adenosinetriphosphate (ATP) in the blood of normal persons and of patients with Hodgkin's disease. J.Labor.Clin.Med., 42 (1953) 255 - 260.
- (4) A l d e n h o v e n , H., Über die Adenosintriphosphorsäure (ATP) und die übrigen Adenylverbindungen. Therapiewoche, 3 (1952/53) 596 - 599.
- (5) B a r r e n s c h e e n , H.K., N. A l d e r s , Über den Kohlenhydratstoffwechsel der ruhenden und tätigen Milchdrüse. Biochem.Ztschr., 252 (1932) 97 - 112.
- (6) B a r r e n s c h e e n , H.K., A. P e h a m , Über den Gehalt der Organe an Purin-Nucleotiden, -Nucleosiden und freien Purinen. Ztschr.physiol.Chem., 271 (1941) 87 - 110.
- (7) B a r t l e t t , G.R., E. S a v a g e , L. H u g h e s , A.A. M a r l o w , Carbohydrates intermediates and related cofactors in the human erythrocyte. J.Appl. Physiol., 6 (1953) 51 - 56.
- (8) B a u e r , H., Die Brenztraubensäurekonzentration im Blut von multiplen Sklerosen und Kontrollfällen, Biochem.Ztschr., 327 (1956) 491 - 501.
- (9) B e i g l b ö c k , W., Über Reaktionen des Lebergewebes und deren Beeinflussung durch Fermentsysteme und Fermentgifte. Acta hepatol., 3 (1955) 75 - 87.
- (10) B e r g , P., Participation of adenyl-acetate in the acetate-activating system. J.Amer.Chem.Soc., 77 (1955) 3163 - 3164.
- (11) B i a n c h i , V., G. G a l l o , Basi dottrinali e valore pratico dell'impiego dell'adenosin-trifosfato (ATP) nel trattamento della claudicazione intermittente e degli altri fenomeni vascolari delle arterionatie periferiche obliteranti. Minerva med., 44 (1953) 1053 - 1067.
- (12) B o c k , M., Erfahrungen mit Phosaden in der allgemeinen Praxis. Medizinische, 1955, 1679 - 1680.
- (13) B o d a , D., Der Zellstoffwechsel bei Säuglingstoxikose und Atrophie auf Grund der Untersuchung der roten Blutkörperchen. Acta Med.Acad.sc.Hung., 9 (1956) 97-109.

- (14) B o d a , D., A. K i s s , Beziehungen zwischen Energieumsatz und Flüssigkeitsaustausch der Zellen. Helvet. Paediatr.Acta, 10 (1955) 17 - 27.
- (15) B o e t t g e , K., K.H. J a e g e r , H. M i t t e n - z w e i , Das Adenylsäuresystem. Arzneimittel-Forsch., 7 (1957) 24 - 59.
- (16) B o g d a n o v e , E.M., S.B. B a r k e r , Effect of phlorhizin on intestinal absorption of glucose, galactose, fructose, mannose and sorbose. Proc.Soc.Exper.Biol. Med., 75 (1950) 77 - 80.
- (17) B o r n , G.V.R., Adenosinetriphosphate (ATP) in blood platelets. Biochem.J., 62 (1956) 33p.
- (17a) B ü c h e r , Th., P f l e i d e r e r , unveröffentlicht, zit. bei (1).
- (17b) B ü c h e r , Th., S c h u a r t , unveröffentlicht, zit. bei (1).
- (18) C a g n a z z o , G., Esplorazione funzionale del cortico-surrene con ACTH, in gravidanza. - IV Il test di Thorn. Boll.Soc.ital.biol.sper., 28 (1952) 819-820.
- (19) C a r l s t r ö m , B., O. L ö v g r e n , Treatment of rheumatoid arthritis with adenosintriphosphoric acid (ATP). Ann.Rheumat.Dis., 8 (1949) 293 - 295.
- (20) C a r t i e r , P., Biochimie de l'ossification. Phosphorylation et calcification. Compt.rend.Soc.biol., 144 (1950) 331 - 333.
- (21) C r e t i u s , K., Über den Gehalt der menschlichen Uterusmuskulatur an Energiedonatoren. Vortr., ref. in Münch.med.Wschr., 99 (1957) 1611.
- (22) C r e t i u s , K., Vortr., ref. in Geburtsh.u.Frauenheilk., 17 (1957) 756.
- (23) C r e t i u s , K., Untersuchungen des Adenosintriphosphorsäure-, Adenosindiphosphorsäure- und Adenosin-5'-monophosphorsäure-Gehalts menschlicher Skelett- und Uterusmuskulatur. Ztschr.Geburtsh.Gynäk., 149 (1958) 131 - 156.
- (24) C r e t i u s , K., Energiereiche Phosphate in der menschlichen Uterusmuskulatur. Fortschr.Geburtsh. Gynäk., 7 (1958), 29 - 42.
- (25) D e b r é , R., J. M a r i e , D. N a c h m a n - s o h n , Étude chimique du muscle prélevé par biopsie dans la myopathie. Compt.rend.Acad.sc., 202 (1936) 520 - 522.
- (26) D e L u c i a , F., I. S t r o s b e r g , Tendinitis and various joint involvements. Med.Times, 82 (1954) H. 1, S. 47 - 54.
- (27) D i a n z i n i , M.U., The content of adenosine polyphosphates in fatty livers. Biochem.J., 65 (1957) 116 - 124, ref. in Therapie d.Monats, 7 (1957) 326.
- (28) Documenta G e i g y , Wissenschaftliche Tabellen, 1955.

- (29) v. Euler, H., Die Cozymase. *Erg.Physiol.*, 38 (1936) 1 - 30.
- (30) Favarger, P., R.-A. Collet, Veraguth, Le siège de la phosphorylation dans la résorption des acides gras. *Bull.Soc.Chim.Biol.(Paris)*, 31 (1949) 384.
- (31) Felix, K., Die Energieproduktion in der tierischen Zelle. *Münch.med.Wschr.*, 94 (1952) 2238 - 2243.
- (32) Feraboli, M., M. Foti, Azione dell'acido adenosintrifosforico sull'utero isolato di cavia. *Minerva ginec.*, 7 (1955) 119 - 121.
- (33) Ferdmann, D.L., zit. bei (41).
- (34) Flaschenträger, B., E. Lehnartz, Physiologische Chemie, Lehr- und Handbuch, 2.Bd., Tl.1a, S.347, Springer, 1954.
- (35) Friedberg, V., Der Wasserhaushalt und die Nierenfunktion in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Thieme, Leipzig, 1957.
- (36) Gaddum, J.H., W.S. Peart, M. Vogt, The estimation of adrenaline and allied substances in blood. *J.Physiol.*, 108 (1949) 467 - 481.
- (37) Gerber, J., Das Adenylsäuresystem.- Seine Bestimmungsmethoden, physiologische Bedeutung, pharmakologische Wirkungen und therapeutische Verwendung. *Naturwiss.Rundschau*, 11 (1958) 56 - 58.
- (38) Godfrey, L., Adenosinetriphosphate. Trial in the treatment of rheumatoid arthritis. *J.Amer.Med.Assoc.*, 145. (1951) 318 - 319.
- (39) Grenier, J., J. Bavay, F. Lutier, L'ACTH peut-elle être remplacée dans certains cas par l'acide adénosine triphosphorique (ou ATP)? *Presse Méd.*, 60 (1952) 619 - 621.
- (40) Gubernijew, M.A., I.G. Kowyrew, M.D. Bodsillier, Rolj adenosintrifosfornoj kisloty w sekretornoj dejatel'nosti sljunnych scheljes. *Doklady Akad.nauk SSSR*, 76 (1951) 101 - 102.
- (41) Herbrand, W., K.H. Jaeger, Das Adenylsäuresystem. 2.Beih. z. Arzneimittelforsch., Editio Cantor, Aulendorf/Württ., 1952.
- (42) Hess, H., Zur Behandlung peripherer organischer Durchblutungsstörungen. *Med.Klinik*, 51 (1956) 1031-1033.
- (43) Hess, H., R. Bartelmess, Untersuchungen zur Wirkung intraarterieller Sauerstoffinsufflationen bei Patienten mit obliterierenden Gefäßerkrankungen. *Medizinische*, 1956, 374 - 378.

- (44) H i m w i c h , H.E., Hypoglycemia and brain metabolism. Assoc.Res.Nerv.Ment.Dis.,Proc., 32 (1953) 345 - 371; ref. in Kongr.-Zbl.Inn.Med., 163 (1956) 211 - 212.
- (45) H o g e b o o m , G.H., W.C. S c h n e i d e r , M.J. S t r i e b i c h , Localization and integration of cellular function. Cancer Res., 13 (1953) 617 - 632.
- (46) H o s e m a n n , H., Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. Thieme, Stuttgart, 1949.
- (47) H ö t z l , H.A., Über das Verhalten verschiedener Fermente und Substrate im Blute Leberkranker vor, während und nach periduraler Anaesthesie. Ärztl.Wschr., 13 (1958) 726 - 729.
- (48) J ø r g e n s e n , S., Adeninnukleotiderne og deres omsætning i den dyriske organisme. Diss. Kopenhagen, 1958.
- (49) K ä r c h e r , K.H., Cl. T h e l e n , Zur Adenylsäurebehandlung von peripheren Durchblutungsstörungen. Fortschr.Med., 72 (1954) 167 - 168.
- (50) K e n n e r , G.W., The chemistry of nucleotides. Fortschr.Chemie organ.Naturstoffe, 8 (1951) 96 - 145.
- (51) K i e l l e y , W.W., R.K. K i e l l e y , Myokinase and adenosinetriphosphatase in oxidative phosphorylation. J.biol.Chem., 191 (1951) 485 - 500.
- (52) K o l l e r , S., in H o p p e - S e y l e r / T h i e r f e l d e r , Handbuch der physiol.- und pathol.-chem. Analyse, Bd.II/2, S,931 ff., Springer, 1955.
- (53) K o l l e r , M., A. A m a t i , Azione dell'ATP sul contenuto in acido ascorbico del surrene di ratti ipofisectomizzati. Boll.Soc.ital.biol.sper., 29 (1953) 544 - 546.
- (54) K o l l e r , M., L. d e G i u s e p p e , Azione dell'ATP sull'eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi e sul contenuto di chetosteroidi e lipidi non carbonilici nei ratti integri ed ipofisectomizzati. Boll.Soc.ital.biol.sper., 29 (1953) 546.
- (55) K r e b s , H.A., Die energieliefernden Reaktionen des Stoffwechsels. Klin.Wschr., 35 (1957) 209 - 213.
- (56) L a s z t , L., Die Resorption von Glucose und Xylose bei verschiedener H⁺-Konzentration. Biochem.Ztschr., 276 (1935) 40 - 43.
- (57) L a s z t , L., Die Phosphorylierung verschiedener Zucker durch Darmschleimhautextrakte. Biochem.Ztschr., 276 (1935) 44 - 48.

- (58) L a u d a h n , G., Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten. *Klin.Wschr.*, 37 (1959) 850 - 858.
- (59) L a u d a h n , G., Die Abhängigkeit der oxydativen Phosphorylierung isolierter Mitochondrien von strukturgebundenen Stoffwechselzwischenprodukten, Adenosinphosphaten und Schwermetallen. *Ztschr.physiol.Chem.*, 314 (1959) 95 - 105.
- (60) L a u d a h n , G., Moderne Enzymdiagnostik in der Klinik. *Therapie des Monats*, 10 (1960) 190 - 202.
- (61) L a u d a h n , G., E. R a s c h , Die Korrelation zwischen Atmungskettenphosphorylierung und Konzentration intramitochondrialer Adenosinnucleotide bei isolierten Leberzell-Mitochondrien. *Biochem.Ztschr.*, 330 (1958) 509 - 513.
- (62) L e n z , H., Zur Bedeutung der Adenosintriphosphorsäure - ATP - bei der Erb'schen Muskeldystrophie. *Konstitutionelle Medizin und Neuraltherapie*, 2 (1953/54) 378 - 382.
- (63) L i p m a n n , F., Metabolic generation and utilization of phosphate bond energy. *Advances in Enzymology*, 1 (1941) 99 - 162.
- (64) L i p m a n n , F., N.O. K a p l a n , G.D. N o v e l l i , L.C. T u t t l e , B.M. G u i r a r d , Isolation of coenzyme A. *J.biol.Chem.*, 186 (1950) 235 - 243.
- (65) L ö v g r e n , O., Rheumatoid arthritis and the liver. *Ann.med.int.Fenn.*, 42 (1953) 42 - 51.
- (66) L ö v g r e n , O., The concentration of adenine in red blood cells in cirrhosis of liver. *Acta haematol.*, 12 (1954) 35 - 39.
- (67) L o w r y , M.L., R.W. M o o r e , R. C a i l l i e t , Adenosine-5-monophosphate in the treatment of multiple sclerosis. *Amer.J. Med.Sc.*, 226 (1953) 73 - 83.
- (68) L y n e n , F., Coenzym A, ein Bindeglied zwischen energieliefernden und -verbrauchenden Reaktionen des Zellstoffwechsels. *Klin.Wschr.*, 35 (1957) 213 - 222.
- (69) L y n e n , F., F. R e i c h e r t , L. R u e f f , Zum biologischen Abbau der Essigsäure, VI. Mitteilung. *Liebigs Ann.Chem.*, 574, 1 (1951) 1 - 32.
- (70) M a c k l e r , B., P. F o r i s , G.M. G u e s t , Enzymatic fractionation of adenosine pyrophosphates in human blood. *J.biol.Chem.*, 206 (1954) 77 - 82.
- (71) M a n k o w s k i , B.N., V.M. S l o n i m s k a j a , Die Therapie der progressiven Muskeldystrophie mit

Adenosintriphosphorsäure (russ.). *Zur.nevropat.i psikiatr.*, 55 (1955) 43 - 47.

- (72) M a r t i u s , C., Die oxydative Phosphorylierung und ihre hormonelle Steuerung. *Klin.Wschr.*, 35 (1957) 223 - 225.
- (73) M a t h i e u , Fr., Die Resorption von Hexose-di- und -monophosphorsäure im Vergleich zu anderen Hexosen. *Biochem.Ztschr.*, 276 (1935) 49 - 54.
- (74) M i h i c h , E., D.A. C l a r k e , F.S. P h i l i p s , Effect of adenosine analogs on isolated intestine and uterus. *J.Pharmacol.Exper.Therap.*, 111 (1954) 335 - 342.
- (75) M o n t o r s i , M o r i s i , zit. bei (15).
- (76) M u d g e , G.H., J.V. T a g g a r t , Effect of 2,4-dinitrophenol on renal transport mechanisms in the dog. *Amer.J.Physiol.*, 161 (1950) 173 - 180.
- (77) M y r b ä c k , K., H. v. E u l e r , Über Eigenschaften hochgereinigter Co-Zymasepräparate. *Ztschr.physiol.Chem.*, 198 (1931) 236 - 246.
- (78) N i e l s e n , S.O., A.L. L e h n i n g e r , Phosphorylation coupled to the oxidation of ferrocytochrome c. *J.biol.Chem.*, 215 (1955) 555 - 570.
- (79) N o v e l l i , G.D., N.C. K a p l a n , F. L i p m a n n , Enzymatic degradations of coenzyme A. *Federation Proc.*, 9 (1950) 209.
- (80) O v e r g a a r d - H a n s e n , K., S. J ø r g e n s e n , Determination and concentration of adenine nucleotides in human blood. *Scandinav.J.Clin.&Lab. Invest.*, 12 (1960) 10 - 17.
- (81) O v e r g a a r d - H a n s e n , K., A. S c h m i d t , Adenine nucleotide concentration in human blood during childbirth. *Scandinav.J.Clin.&Lab. Invest.*, 12 (1960) 80 - 83.
- (82) P a g a n i , C., I. V a n d e l l i , Effetti dell'adenosintrifosfato sull'utero gravido di donna. *Ann.Ostetr. Ginec.*, 75 (1953) 1371 - 1382.
- (83) P a r o l i , G., S. C a n n a , L'uso dell'adenosintrifosfato sodico (ATP) nelle distocie dinamiche in travaglio di parto. *Minerva ginec.*, 6 (1954) 7 - 8.
- (84) P e l n e r , L., S. W a l d m a n , The use of adenosine-5-monophosphate in the treatment of acute subdeltoid bursitis. *New York State J.Med.*, 52 (1952) 1774 - 1776.
- (85) P e r s s o n , I., Aetiologi og en ny behandling ved

dystrophia musculorum progressiva. Nordisk Med., 48 (1952) 965 - 967.

- (86) P e t e r s o n , E.A., T. W i n n i c k , D.M. G r e e n b e r g , Stimulation by the adenylic acid system of amino acid incorporation into protein of liver granules. J.Amer.Chem.Soc., 73 (1951) 503 - 504.
- (87) P f e f f e r , K.H., unveröffentlicht, zit. bei (15).
- (88) P i o r k o w s k i , G., Zur Therapie der multiplen Sklerose. Medizinische, 1952, 989 - 990.
- (89) P i t t s , R.F., Über aktive Transportmechanismen in den Tubuli der Niere. Klin.Wschr., 33 (1955) 365 - 370.
- (90) P o l o n o v s k i , M., J. P i c a r d , Action des phosphates et des esters phosphoriques sur la minéralisation du cartilage ossifiable par l'acide adénosine-triphosphorique. Compt.rend.Acad.sc., 235 (1952) 669 - 670.
- (91) P r i e ß n i t z , O., Frühbehandlung der Periarthritis humero-scapularis mit Adenosin-5-Monophosphorsäure (Phosaden). Münch.med.Wschr., 96 (1954) 1348 - 1349.
- (92) P r i e ß n i t z , O., Ein neues Behandlungsprinzip der Periarthritis humero-scapularis. Ärztl.Praxis, 8 (1956) 8.
- (93) P y d z i k , T., A. W e n c l e w s k i , Zachowanie się kwasu adenylozotryfosforowego we krwi kobiet ciężarnych i rodzących. Polski Tygodnik Lekarski, 12 (1957) 27 - 30.
- (94) R e h e l l , B., O. F o r s a n d e r , C.E. R ä i h ä , A micro-method for enzymatic determination of adenosin-triphosphate in blood. Scandinv.J.Clin.&Lab.Invest., 4 (1952) 211 - 215.
- (95) R e i n h o l d , J.G., G.R. K i n g s l e y , Chemical composition of voluntary muscle in muscle disease: Comparison of progressive muscular dystrophy with other diseases together with study of effects of glycine and creatine therapy. J.Clin.Invest., 17 (1938) 377 - 383.
- (96) R o t h m a n n , H., Klinische Untersuchungen über die Adenosinphosphorsäure (Adenin-Nucleotid) in Blut und Galle. Ztschr.ges.exper.Med., 77 (1931) 22 - 57.
- (97) R o t t i n o , A., G.T. H o f f m a n , H. A l b a u m , Adenine nucleotide content of red blood cells of normal individuals and of patients suffering from Hodgkin's disease and other diseases. Blood, 7 (1952) 836 - 841.
- (98) S a l a , F., T. M o l a , Azione dell'acido adenosin-trifosforico e del trifosfato di urea sulla contrazione del muscolo uterino. Minerva ginec., 7 (1955)

587 - 589.

- (99) S a l a , F., T. M o l a , Studio comparativo dell'effetto uterocinetico dell'A.T.P. e del T.T.P. Minerva ginec., 7 (1955) 589 - 591.
- (100) S c h a l t e n b r a n d , G., (Antwort auf eine Anfrage).Münch.med.Wschr., 97 (1955) 883.
- (101) S c h ü t t e , E., Stoffwechsel des Knochengewebes. 7.Gollogu.d.Ges.f.physiolog.Chem.,Mosbach/Baden, 12.-14.4.1956, Springer, 1956.
- (102) S e i t z , I., in S t o e c k e l s Lehrbuch der Geburtshilfe, 12.Aufl., Fischer, Jena, 1956.
- (103) S h a p i r o , A., Effects of muscle adenylic acid in multiple sclerosis. Ann.New York Acad.Sc., 58 (1954) 633 - 644.
- (104) S i e k e v i t z , P., Uptake of radioactive alanine in vitro into the proteins of rat liver fractions. J.biol.Chem., 195 (1952) 549 - 565.
- (105) S t e l g e n s , P., Über die Behandlung der Dystrophia musculorum progressiva (Erb) mit Adenosintriphosphorsäure. Dtsch.med.Wschr., 82 (1957) 1761 - 1763.
- (106) S t o n e r , H.B., H.N. G r e e n , Studies on the role of the adrenal cortex in adenosine triphosphate shock. Brit.J.exper.path., 31 (1950) 603 - 614.
- (107) T a g g a r t , J.V., R.P. F o r s t e r , Renal tubular transport: Effect of 2,4-dinitrophenol and related compounds on phenol red transport in the isolated tubules of the flounder. Amer.J.Physiol., 161 (1950) 167 - 172.
- (108) T h o r n , W., G. P f l e i d e r e r , R.A. F r o - w e i n , I. R o s s , Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei akuter Anoxie, akuter Ischämie und in der Erholung. Pflüger's Arch., 261 (1955) 334 - 360.
- (109) V e r z ä r , F., Die Rolle von Diffusion und Schleimhautaktivität bei der Resorption von verschiedenen Zuckern aus dem Darm. Biochem.Ztschr., 276 (1935) 17 - 27.
- (110) V e r z ä r , F., Absorption from intestine. London, 1936.
- (111) V e r z ä r , F., L. L a s z t , Untersuchungen über die Resorption von Fettsäuren. Biochem.Ztschr., 270 (1934) 24 - 34.
- (112) V e r z ä r , F., L. L a s z t , Hemmung der Fettresorption durch Monojodessigsäure und Phlorrhizin.

Biochem.Ztschr., 270 (1934) 35 - 43.

- (113) Ver z á r , F., L. L a s z t , Die Hemmung der Fettresorption durch Phlorrhizin. Biochem.Ztschr., 276 (1935) 1 - 10.
- (114) Ver z á r , F., L. L a s z t , Die Hemmung der Fettresorption nach Exstirpation der Nebennieren. Biochem.Ztschr., 276 (1935) 11 - 16.
- (115) Ver z á r , F., H. S ü l l m a n n , Die Bildung von Phosphorsäureestern in der Darmschleimhaut bei der Resorption. Biochem.Ztschr., 289 (1937) 323 - 340.
- (116) V o g e l , G., Zur quantitativen photometrischen Bestimmung der freien Adeninnukleotide im menschlichen Blut. Arch.exper.Path.Pharmakol., 233 (1958) 499 - 505.
- (117) V o g e l , G., Das Adenylsäuresystem der Erythrozyten des menschlichen Blutes bei verschiedenen Krankheiten, unter besonderer Berücksichtigung des Formenkreises der Hyperthyreose. Klin.Wschr., 36 (1958) 975 - 979.
- (118) V o g t , M., Regulation of secretion of cortical hormones. Brit.Med.J., 1950, 1242 - 1244.
- (119) V o g t , M., Cortical secretion of the isolated perfused adrenal. J.Physiol., 113 (1951) 129 - 156.
- (120) W a l a s a s , O., E. W a l a a s , Content of adenosinetriphosphate and creatinephosphate in uterine muscle of rats and rabbits. Acta physiol.scandiny., 21 (1950) 1 - 17.
- (121) W a r b u r g , O., Chemische Konstitution von Fermenten. Erg.Enzymforsch., 7 (1938) 240 - 245.
- (122) W a r b u r g , O., Wasserstoffübertragende Fermente. Editio Cantor, Aulendorf/Württ., 1949
- (123) W a r b u r g , O., W. C h r i s t i a n , Optischer Nachweis der Hydrierung und Dehydrierung des Pyridins im Gärungs-Co-Ferment. Biochem.Ztschr., 286 (1936) 81 - 82.
- (124) W a r b u r g , O., W. C h r i s t i a n , Co-Ferment der d-Alanin-Oxydase. Biochem.Ztschr., 296 (1938) 294.
- (125) W a r b u r g , O., W. C h r i s t i a n , Isolierung der prosthetischen Gruppe der d-Aminosäureoxydase. Biochem.Ztschr., 298 (1938) 150 - 168.
- (126) W e i l - M a l h e r b e , H., The concentration of adenosine-triphosphate (ATP) citrate and calcium in blood during insulin shock therapy. I.ment.sc., 96 (1950) 226 - 234.

- (127) W e r n e r , A., Zur Behandlung der Multiplen Sklerose. Therapiewoche, 3 (1952/53) 466.
- (128) W e r n e r , E., Der Gehalt an Adenosintriphosphat im Blut bei Kindern. Monatsschr.f.Kinderheilk., 108 (1960) 5 - 8.
- (129) W o l f f , R., E. d e L a v e r g n e , L'acide adenosine-triphosphorique globulaire dans les états pathologiques et particulier dans les anémies. Bull. Soc.Chim.Biol., 30 (1948) 287.
- (130) Z i e r z , P., U. P a c z y n s k i , Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung peripherer Durchblutungsstörungen. Arch.klin.exper. Dermat., 202 (1956) 369 - 383.
- (131) Z w e t k o w a , N.W., Wlijanie adenosintrifosfornoj kisloty na sokratitjelnuju dejatjelnostj matki w eksperimente i w klinikje. Akuscherstwo i ginekologija, 1955, H. 5, S. 3 - 10.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Privatdozent Dr. S t a r k für die freundliche Überlassung des Themas sowie seine jederzeit wohlwollende Förderung auf das herzlichste zu danken.

Lebenslauf

Am 31. Juli 1935 wurde ich, Johannes Friedmann Weise, als erstes Kind des Zahnarztes Dr. Rudolf Weise und seiner Ehefrau Johanna, geb. Ulbricht, in Dresden geboren. 1938 wurde mein Bruder Ulrich geboren.

Von 1942 bis 1950 besuchte ich die 59. Grundschule zu Dresden-Weißer Hirsch, von 1950 an die Oberschule Dresden-Nord, an der ich 1954 die Reifeprüfung bestand. 1954 und 1955 wurden meine Anträge auf Zulassung zum Studium der Medizin und Biologie durch die Universität Rostock abgelehnt. In der Zwischenzeit arbeitete ich am Museum für Tierkunde in Dresden und für den Naturschutz auf einer Vogelschutzinsel bei Rügen.

Im November 1955 kam ich über Berlin in die Bundesrepublik. Es folgten Aushilfstätigkeiten bei der Firma Henkell, Wiesbaden, und der Wiesbadener Bank. Im April 1956 bestand ich die Abitur-Ergänzungsprüfung am Lessing-Gymnasium in Frankfurt a. Main. Von Sommersemester 1956 bis Wintersemester 1958/59 studierte ich Medizin an der Universität Frankfurt a. Main und schloß dort den vorklinischen Teil im Oktober 1958 mit dem Physikum ab. Seit Sommersemester 1959 studiere ich an der Universität Mainz, an der ich 1962 das Staatsexamen ablegen will.

Foto - Druck :
Chemoprint OHG.
Gießen